中等剂量促红素每周单次与分次给药治疗肾性贫血的安全性探讨

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0542

吴秀玲[1]，李建军[1*]，喻影[1]，邢容[1]，王璐[1]，王雪冬[1]，滕福斌[2]

基金项目：北京市通州区科技计划项目（KJ2019CX008）

1.101121 北京市，北京中医药大学东直门医院通州院区血透室

2.100700 北京市，北京中医药大学东直门医院肾内科

*通信作者：李建军，副主任医师；E-mail:15810594665@126.com

【摘要】 **背景** 多个研究表明重组人促红素注射液（rHuEPO）治疗肾性贫血的给药频率不影响治疗效果，每周单次给药与分次给药疗效无显著差异，临床中大部分血液透析患者使用中等剂量 rHuEPO，而对于中等剂量 rHuEPO 单次给药与分次给药的安全性研究较欠缺。**目的** 探讨中等剂量 rHuEPO 每周单次与分次给药治疗维持性血液透析患者肾性贫血安全性差异。**方法** 本研究采用随机、平行对照、非劣效性临床试验设计。选取 2019 年 1 月至 2021 年 5 月于北京中医药大学东直门医院通州院区血透室进行维持性血液透析的 88 例患者，随机分为两组，每组 44 例，试验组为 rHuEPO 每周单次给药，分为 6000IU（试验 1 组）、4000IU（试验 2 组）两个小组，对照组为 rHuEPO 每周分次给药，分为 6000IU（对照 1 组）、4000IU（对照 2 组）两个小组。比较试验组与对照组的安全性指标及疗效指标。**结果** 安全性指标：试验组与对照组收缩压、舒张压、平均动脉压的组间与时间交互作用均无统计学意义（$P>0.05$），组间及时间对收缩压、舒张压、平均动脉压水平的主效应均无统计学意义（$P>0.05$）；组间与时间对两组透前血钾的交互作用无统计学意义（$P>0.05$），组间及时间对透前血钾水平的主效应无统计学意义（$P>0.05$）；AST、ALT 水平保持稳定，无明显升高现象；各组患者均未出现血栓栓塞、心脑血管事件及与 rHuEPO 相关的胃肠道反应。疗效指标：试验组治疗 12 周后血红蛋白不劣于对照组，红细胞计数、红细胞压积、网织红细胞百分比、网织红细胞绝对值均值无显著差异（$P>0.05$），铁蛋白、转铁蛋白饱和度均值无显著差异（$P>0.05$）。**结论** 中等剂量组 rHuEPO 每周单次给药治疗维持性血液透析患者肾性贫血与分次给药在安全性方面无显著差异。**临床试验注册** 中国临床试验注册中心，注册号：chiCTR2100050894

【关键词】 重组人促红素注射液；肾性贫血；给药频率；安全性；血压

Research on the safety of weekly single administration or divided dosage administration for erythropoietin with medium dosage in the treatment of renal anemia

WU Xiu-ling[1]，LI Jian-jun[1*]，YU Ying[1]，XING Rong[1]，WANG Lu[1]，WANG Xue-dong[1]，TENG Fu-bin[2]

1.Hemodialysis center，TongzhouBranch of Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine，Beijing 101121，China

2.Department of Nephrology，Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine，Beijing 100700，China

*Corresponding author：LI Jian-jun，Deputy chief physician；E-mail：15810594665@126.com

【Abstract】 **Background** Many studies have shown that the frequency of administration of recombinant human erythropoietin（rHuEPO）injection in the treatment of renal anemia does not affect the efficacy, and there is no significant difference between weekly single administration and divided dosage administration. Most hemodialysis patients use rHuEPO with medium dosage in clinic, but there are few safety studies on weekly single administration and divided dosage administration of rHuEPO with medium dosage.**Objective** To explore the safety difference between weekly single administration and divided dosage administration of rHuEPO injection with medium dosage in the treatment of renal anemia in maintenance hemodialysis patients.**Methods** Randomized, parallel controlled and non-inferior clinical trial design was adopted in this study. 88 patients undergoing maintenance hemodialysis in the hemodialysis center of TongzhouBranch of Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine from January 2019 to May 2021were selected and randomly divided into two groups, with 44 patients in each group. The experimental group was given rHuEPO injection once a week, while the control group was given rHuEPO injection with divided dosage administration.Both groups divided into 6000IU and 4000IU groups. The safety indexes and efficacy in experimental groups and control groups were compared. **Results** Safety index: There was no significant difference in the interaction effect of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial pressure between the experimental group and the control group (P>0.05), and there was no significant difference in the main effect of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial pressure between the groups and times (P>0.05); There was no significant interaction between the two groups of blood potassium before dialysis (P>0.05), and the main effect of groups and times on pre dialysis blood potassium level was not statistically significant.The levels of AST and ALT remained stable without significant increase.

There were no thromboembolism, cardiovascular and cerebrovascular events and gastrointestinal reactions related to rHuEPO in all groups. Efficacy index: After 12 weeks of treatment, the hemoglobin of the experimental groups was not inferior to that of the control groups. There was no significant difference in erythrocyte count, hematocrit, reticulocyte percentage and reticulocyte absolute value(*P*>0.05)，and there was no significant difference in the mean value of ferritin and transferrin saturation(*P*>0.05).**Conclusion** There was no significant difference in the safety of rHuEPO injection with medium dosage between weekly single administration and divided dosage administration in the treatment of renal anemia in maintenance hemodialysis patients. **Trial registration** Chinese Clinical Trial Registry，Registration number：chiCTR2100050894

【Key words】 erythropoietin ;Renal anemia; Administration frequency; Security; blo od pressure

重组人促红素注射液（rHuEPO）上市 30 余年来，已被证实在纠正贫血、改善生活质量和减少输血等方面对于大多数 CKD 患者是非常有效的[1-3]。部分研究结果表明在同等总剂量的情况下，rHuEPO 给药频率不影响治疗效果，每周单次给药与分次给药疗效无显著差异[4-6]。而在同等疗效的情况下，rHuEPO 每周单次给药具有增加患者依从性，减少医疗费用等优势。对于 rHuEPO 每周单次给药的安全性研究较少，每周单次给药与分次给药相比较，增加了单次给药剂量，是否会增加患者的不良反应发生率，是我们需要探讨的问题。由于实际临床中维持性血液透析患者病情相对平稳，血色素相对稳定，大部分患者使用的 rHuEPO 周剂量为 4000-6000IU 的中等剂量。因此，我们对中等剂量 rHuEPO 每周单次与分次给药治疗维持性血液透析肾性贫血的安全性进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2021 年 5 月于北京中医药大学东直门医院通州院区血透室进行维持性血液透析合并肾性贫血的患者 88 例，所有患者均规律透析，每周三次，每次 4 小时。本研究经北京中医药大学东直门医院医学伦理委员会批准（编号：DZMEC-KY-2019-111），患者均自愿参加研究且签署知情同意书。采用随机数字表法分为两组，每组 44 例，试验组为 rHuEPO 每周单次给药，对照组为 rHuEPO 每周分次给药。其中试验组男 34 例，女 10 例，平均年龄（57.75±11.81）岁，平均透析龄（67.50±50.75）月，原发病为肾小球肾炎 18 例，糖尿病肾病 13 例，高血压肾损害 8 例，药物性肾损害 2 例，多囊肾 2 例，孤立肾 1 例。对照组男 28 例，女

16 例，平均年龄（58.27±11.31）岁，平均透析龄（71.55±45.88）月，肾小球肾炎 18 例，糖尿病肾病 8 例，高血压肾损害 10 例，药物性肾损害 3 例， 多囊肾 4 例，狼疮性肾炎 1 例。两组患者性别、年龄、透析龄、原发病经统计学处理，差异无统计学意义（P>0.05）。见表 1、表 2。

表 1 两组患者性别分布情况

Table 1 gender distribution of patients in the two groups

组别	n	男	女	x^2	P
试验组	44	34	10	1.965	0.161
对照组	44	28	16		

注：经卡方检验，P>0.05，两组性别差异无统计学意义，具有可比性

表 2 两组患者一般资料比较

Table 2 Comparison of general data between the two groups

	变量	试验组（n=44）	对照组（n=44）	t/x^2	P
	年龄（$\bar{x}\pm s$）岁	57.75±11.81	58.27±11.31	-0.212	0.833
	透析龄（$\bar{x}\pm s$）月	67.50±50.75	71.55±45.88	-0.392	0.696
原发病	肾小球肾炎	18	18	—	—
	糖尿病肾病	13	8	—	—
	高血压肾损害	8	10	—	—
	药物性肾损害	2	3	—	—
	多囊肾	2	4	—	—
	孤立肾	1	0	—	—
	狼疮性肾炎	0	1	—	—

注：—表示无此项数据

1.2 纳入标准

（1）100≤血红蛋白（Hb）≤130 g/L；（2）年龄 18-80 岁；（3）接受 rHuEPO 稳定治疗 3 个月以上者；(4)规律血液透析 3 个月以上，病情稳定者；(5) 4 周内检查，血清铁蛋白≥100

ng/ml，转铁蛋白饱和度≥10%；(6)自愿受试，已签署知情同意书的患者。

1.3 排除标准

（1）合并有未控制的重度高血压（SP≥180 mmHg，DP≥110 mmHg）者；（2）合并充血性心力衰竭[纽约心脏协会心功能分级 III 级以上]者；（3）入选前 4 周检查 AST 或 ALT 值＞标准值上限 3 倍及 Alb＜2.5 g/dL 者；（4）入选前 4 周检查血 hsCRP＞15 mg/L；（5）入选前 4 周检查便潜血阳性者；（6）入选前 3 个月内接受过伴有大量出血的外科手术的患者或临床试验期间计划接受外科手术者（动静脉分流手术除外）；（7）合并恶性肿瘤（包括血液系统恶性肿瘤）、血液系统疾病（骨髓增生异常综合征、溶血性贫血等）或明显的出血性疾病者；（8）3 个月内接受过蛋白同化激素、庚酸睾酮或美雄烷给药者；（9）既往功能器官移植或预定器官移植或无肾脏者；（10）既往酒精及药物滥用者；（11）合并有神经、精神疾患而无法合作或不愿合作者；(12)对试验药或对照药已知成份过敏及过敏体质者或 ESAs 抵抗者；(13)妊娠期、哺乳期妇女或近期有生育计划者；（14）3 个月内有输血史；（15）近 3 个月内参加过其他临床试验；（16）研究者认为具有其他任何不宜参加本试验医学情况。

1.4 方法

试验组给予 rHuEPO 每周单次给药，对照组给予 rHuEPO 每周分次给药。根据入组前 Hb 水平及 rHuEPO 使用周剂量，试验组和对照组各分为两个小组，试验 1 组：rHuEPO 6000IU/次，每周 1 次，对照 1 组：rHuEPO 2000IU/支，1 支/次，每周 3 次；试验 2 组：rHuEPO 4000IU/次，每周 1 次，对照 2 组：rHuEPO 2000IU/支，1 支/次，每周 2 次。每 4 周检测一次血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、网织红细胞百分比、网织红细胞绝对值、透前血钾水平、收缩压、舒张压、平均动脉压。治疗前及治疗终点 12 周时检测 ALT、AST 等肝功能指标，铁蛋白及转铁蛋白饱和度。并观察试验组及对照组血栓栓塞、心脑血管事件、胃肠道反应等情况。

1.5 观察指标

1.5.1 安全性指标：（1）各试验组与对照组收缩压、舒张压、平均动脉压均值。（2）各试验组与对照组透前血钾水平情况。（3）各试验组与对照组患者肝功能指标。（4）各试验组与对照组血栓栓塞发生率。（5）各试验组与对照组心脑血管事件发生率。（6）各试验组与对照组胃肠道反应情况。

1.5.2 疗效指标：（1）各试验组与对照组治疗 12 周血红蛋白均值。（2）各试验组与对照组治疗 12 周红细胞计数、红细胞压积、网织红细胞百分比、网织红细胞绝对值均值。（3）各试验组与对照组治疗 12 周血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度均值。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布者转换为正态分布后进行统计学分析；重复测量数据采用重复测量方差分析；计数资料用率（%）表示，采用 x^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安全性指标

2.1.1 收缩压、舒张压、平均动脉压比较。

采用重复测量方差分析方法，判断试验组与对照组随着时间的变化对患者动脉血压的影响。

6000IU周剂量：组间与时间对试验1组与对照1组的收缩压、舒张压、平均动脉压水平的交互作用均无统计学意义（$P>0.05$），组间及时间对收缩压、舒张压、平均动脉压水平的主效应均无统计学意义（$P>0.05$）。试验1组治疗前、4周、8周、12周的收缩压、舒张压、平均动脉压水平与对照1组比较均无显著差异（$P>0.05$），见表3。

4000IU周剂量：组间与时间对试验2组与对照2组的收缩压、舒张压、平均动脉压水平的交互作用均无统计学意义（$P>0.05$），组间及时间对收缩压、舒张压、平均动脉压水平的主效应均无统计学意义（$P>0.05$）。试验2组治疗前、4周、8周、12周的收缩压、舒张压、平均动脉压水平与对照2组比较均无显著差异（$P>0.05$），见表4。

表 3 试验 1 组与对照 1 组动脉血压比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of arterial blood pressure between experimental group 1 and control group 1

组别	例数	收缩压（mmHg）				舒张压（mmHg）				平均动脉压（mmHg）			
		治疗前	4 周	8 周	12 周	治疗前	4 周	8 周	12 周	治疗前	4 周	8 周	12 周
试验 1 组	29	149.2±12.2[a]	148.9±12.4[a]	147.2±11.7[a]	148.9±11.7[a]	87.4±8.8[a]	88.1±10.0[a]	89.0±9.9[a]	86.0±7.9[a]	108.0±8.5[a]	108.3±9.4[a]	108.4±9.6[a]	107.0±7.9[a]
对照 1 组	30	143.1±12.8	144.1±11.5	142.5±11.6	145.2±14.8	88.9±7.6	89.2±8.3	89.0±9.6	86.4±17.5	107.0±7.5	107.5±7.4	106.8±9.0	106.0±13.0
F值		$F_{组间}$=3.201，$F_{时间}$=0.84，$F_{交互}$=0.221				$F_{组间}$=0.143，$F_{时间}$=1.440，$F_{交互}$=0.107				$F_{组间}$=0.349，$F_{时间}$=0.531，$F_{交互}$=0.036			
P值		$P_{组间}$=0.079，$P_{时间}$=0.474，$P_{交互}$=0.882				$P_{组间}$=0.707，$P_{时间}$0.238，$P_{交互}$=0.925				$P_{组间}$=0.557，$P_{时间}$=0.662，$P_{交互}$=0.991			

注：[a]表示与对照 1 组比较 P>0.05

表 4 试验 2 组与对照 2 组动脉血压比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of arterial blood pressure between experimental group 2 and control group 2

组别	例数	收缩压（mmHg）				舒张压（mmHg）				平均动脉压（mmHg）			
		治疗前	4 周	8 周	12 周	治疗前	4 周	8 周	12 周	治疗前	4 周	8 周	12 周
试验 2 组	15	148.3±13.0[a]	147.8±12.3[a]	149. 9±16.1[a]	148.7±16.9[a]	88.2±6.5[a]	88.1±8.0[a]	88.8±9.7[a]	83.9±23.2[a]	108.2±7.5[a]	108.0±7.3[a]	109.2±10.6[a]	105.5±19.7[a]

对照 2 组	14	145.7±11.3	147.5±13.7	147.1±15.6	143.9±10.3	88.1±8.0	89.7±9.2	92.9±11.0	88.7±9.5	107.3±7.5	109.0±9.9	110.9±10.9	107.1±7.6
F 值		$F_{组间}$=0.338，$F_{时间}$=0.438，$F_{交互}$=0.437				$F_{组间}$=0.693，$F_{时间}$=1.129，$F_{交互}$=0.414				$F_{组间}$=0.070，$F_{时间}$=1.249，$F_{交互}$=0.202			
P 值		$P_{组间}$=0.566，$P_{时间}$=0.727，$P_{交互}$=0.727				$P_{组间}$=0.412，$P_{时间}$0.318，$P_{交互}$=0.602				$P_{组间}$=0.794，$P_{时间}$=0.292，$P_{交互}$=0.785			

注：[a]表示与对照 2 组比较 $P>0.05$

2.1.2 各组透前血钾水平对比。

6000IU 周剂量：治疗前试验 1 组透前血钾均值为 5.06±0.77 mmol/L，对照 1 组透前血钾均值为 5.01±0.68 mmol/L，治疗 4 周试验 1 组透前血钾均值为 5.22±0.76 mmol/L，对照 1 组透前血钾均值为 5.09±0.63 mmol/L，治疗 8 周试验 1 组透前血钾均值为 5.08±0.60 mmol/L，对照 1 组透前血钾均值为 5.16±0.64 mmol/L，治疗 12 周试验 1 组透前血钾均值为 5.00±0.65 mmol/L，对照 1 组透前血钾均值为 5.12±0.66 mmol/L。试验 1 组与对照 1 组治疗前、4 周、8 周、12 周的透前血钾水平比较 $P>0.05$，无统计学意义。见图 1。组间与时间对两组透前血钾的交互作用无统计学意义（$P>0.05$），组间及时间对透前血钾水平的主效应无统计学意义（$P>0.05$），见表 5。

图 1 试验 1 组与对照 1 组透前血钾水平比较

Figure 1 Comparison of blood potassium levels between experimental group 1 and control group 1 before dialysis

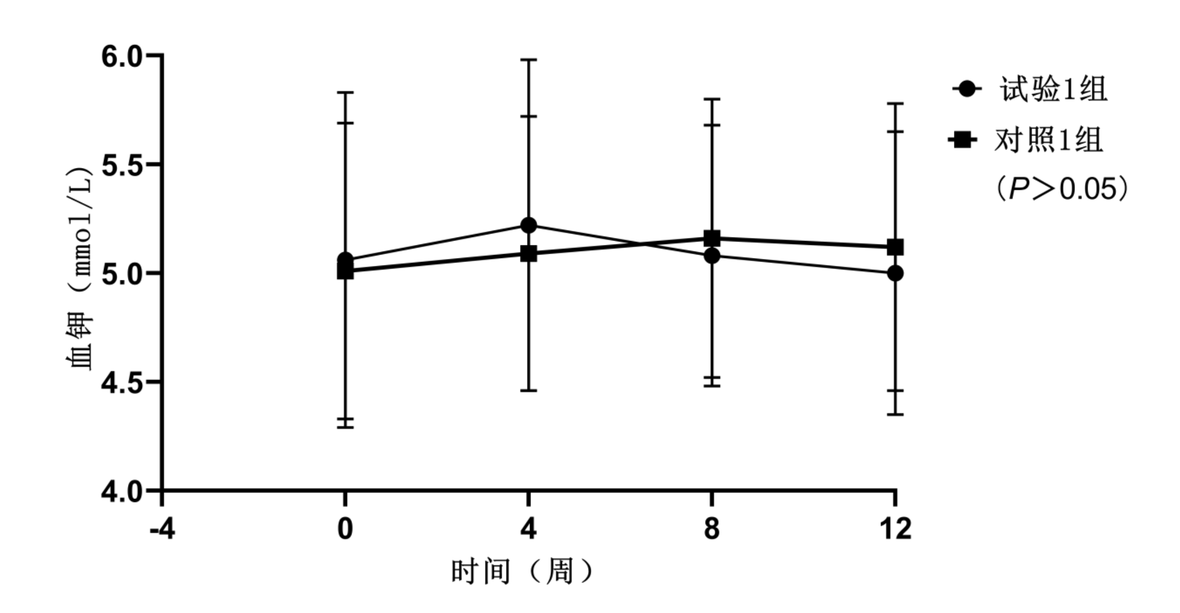


表 5 各组重复测量方差分析结果

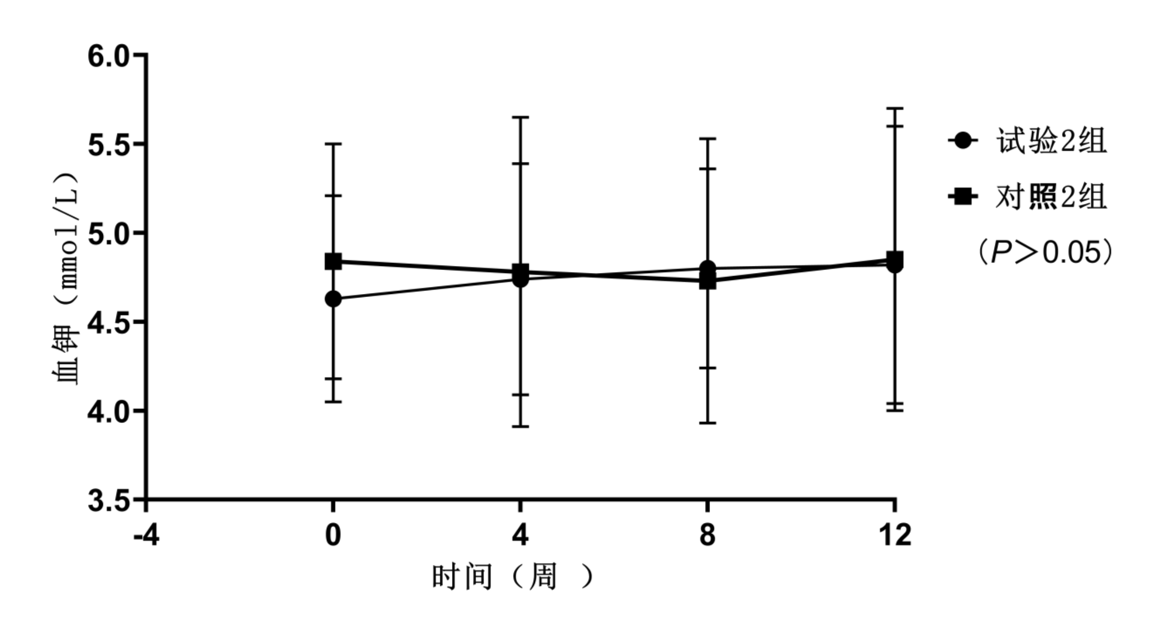
Table 5 Repeated measurement ANOVA results of each group

组别	因素	*F*值	*P*值
试验 1 组 VS 对照 1 组	组间	0.004	0.951
	时间	0.713	0.546
	交互	0.784	0.504
试验 2 组 VS 对照 2 组	组间	0.054	0.818
	时间	0.251	0.840
	交互	0.478	0.678

4000IU 周剂量：治疗前试验 2 组透前血钾均值为 4.63±0.58 mmol/L，对照 2 组透前血钾均值为 4.84±0.66 mmol/L，治疗 4 周试验 2 组透前血钾均值为 4.74±0.65 mmol/L，对照 2 组为 4.78±0.87 mmol/L，治疗 8 周试验 2 组透前血钾均值为 4.80±0.56 mmol/L，对照 2 组为 4.73±0.80 mmol/L，治疗 12 周试验 2 组透前血钾均值为 4.82±0.78 mmol/L，对照 2 组为 4.85±0.65 mmol/L。试验 2 组与对照 2 组治疗前、4 周、8 周、12 周的透前血钾水平比较 $P>0.05$，无统计学意义。见图 2。组间与时间对两组透前血钾的交互作用无统计学意义（$P>0.05$），组间及时间对透前血钾水平的主效应无统计学意义（$P>0.05$），见表 5。

图 2 试验 2 组与对照 2 组透前血钾水平比较

Figure 2 Comparison of blood potassium levels between experimental group 2 and control group 2 before dialysis



2.1.3 治疗前与治疗终点肝功能指标对比。

经过 12 周的随访，各组患者 AST、ALT 水平保持稳定，无明显升高现象，试验组和对照组均有一例患者总胆红素略微升高，无显著差异。中等剂量 rHuEPO 每周单次给药对肝功能无明显影响。

2.1.4 血栓栓塞发生率。

随访过程中，各组患者均未出现血栓栓塞。

2.1.5 心脑血管事件发生率。

随访过程中，各组患者均无心脑血管事件发生。

2.1.6 胃肠道反应。

在 12 周的随访中，试验组及对照组均未出现与 rHuEPO 相关的胃肠道反应。

2.2 疗效指标

2.2.1 血红蛋白(Hb)比较

6000IU 周剂量：试验 1 组与对照 1 组治疗前 Hb 均值(g/L)分别为 119.97±6.24、118.17±6.55，$P>0.05$，无统计学意义。治疗终点 12 周试验 1 组 Hb 均值(g/L)为 113.41±10.04，对照 1 组 Hb 均值(g/L)为 119.67±8.83，两组均值均在达标范围内，采用非劣效性检验，综合考虑临床实用性及统计学可行性后，设定非劣效性界值 δ 为 10 g/L，两组均值差值的 95%置

信区间为-11.18～-1.3，下限低于非劣效性界值。从统计学上看，两组之间的非劣效性检验结果看似没有成立，考虑与分开统计后样本量较小或随机误差有关。但从实际临床上看， 95%CI 下限-11.18 g/L 与非劣效性界值-10 g/L 的差距并不具有临床意义。以 110 g/L≤Hb≤130 g/L 为维持性血液透析患者肾性贫血的达标标准，试验 1 组的达标率为 65.5%，对照 1 组的达标率为 73.3%，P>0.05，无统计学意义。综合以上指标，可认为试验 1 组维持 Hb 水平稳定及达标率不劣于对照 1 组。见表 6。

表 6 试验 1 组、对照 **1** 组 Hb 均值比较

Table 6 Comparison of Hb mean value between experimental group 1 and control group 1

组别	例数	治疗前均值(g/L)	治疗 12 周均值(g/L)	治疗终点达标率
试验组 1	29	119.97±6.24	113.41±10.04	65.5%[a]
对照组 1	30	118.17±6.55	119.67±8.83	73.3%

注：[a]表示与对照 1 组比较 P>0.05

4000IU 周剂量：试验 **2** 组与对照 **2** 组治疗前 Hb 均值(g/L)分别为 118.4±5.89、119.21±5.79，P>0.05，无统计学意义。治疗终点 12 周试验 **2** 组 Hb 均值(g/L)为 117.07±11.08，对照 **2** 组 Hb 均值(g/L)为 117.57±7.5，P>0.05，无统计学意义。

2.2.2 红细胞计数、红细胞压积、网织红细胞参数比较。

治疗前及治疗 12 周后，试验 1 组与对照 1 组红细胞计数（RBC）、红细胞压积（HCT）、网织红细胞百分比(RET％)、网织红细胞绝对值(RET#)均值比较，差异无统计学意义(P>0.05)；试验 2 组与对照 2 组 RBC、HCT、RET％、RET#均值比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表 7。

表 7 各组 RBC、HCT、RET％、RET#均值比较

Table 7 Comparison of mean values of RBC,HCT,RET％and RET# in each group

组别		例数	RBC(1012/L) 治疗前	治疗 12 周	HCT（%） 治疗前	治疗 12 周	RET％ 治疗前	治疗 12 周	RET#(106/u) 治疗前	治疗 12 周	治疗后
6000IU	试验 1 组	29	3.94±0.41	3.71±0.44a	36.62±2.79	34.72±3.62a	1.42±0.51	1.24±0.42a	0.06±0.02		0.05±0.02a
	对照 1 组	30	3.82±0.32	3.88±0.36 a	35.85±2.38	36.18±3.07 a	1.48±0.44	1.41±0.38 a	0.06±0.02		0.05±0.01 a
4000IU	试验 2 组	15	3.81±0.35	3.79±0.42b	35.81±2.33	35.25±3.95b	1.29±0.45	1.20±0.37b	0.05±0.02		0.05±0.02 b
	对照 2 组	14	3.79±0.29	3.75±0.28 b	36.16±2.38	35.90±2.37 b	1.40±0.53	1.29±0.28 b	0.05±0.02		0.05±0.01 b

注：[a]表示试验 1 组与对照 1 组比较，P>0.05；[b]表示试验 2 组与对照 2 组比较，P>0.05；RBC=红细胞计数， HCT=红细胞压积，RET％=网织红细胞百分比，RET#=网织红细胞绝对值

2.2.3 各组铁代谢相关指标比较。

治疗前及治疗 12 周后，试验 1 组与对照 1 组血清铁蛋白（SF）、转铁蛋白饱和度（TSAT）均值比较，差异无统计学意义（P>0.05）；试验 2 组与对照 2 组 SF、TSAT 比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表 8。

表 8 各组 SF、TSAT 均值比较

Table 8 Comparison of mean values of SF and TSAT in each group

	组别	例数	SF(ng/ml)		TSAT(%)	
			治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
6000IU	试验 1 组	29	292.26±136.43	328.76±145.15[a]	28.27±10.13	28.34±7.86[a]
	对照 1 组	30	309.39±112.16	271.39±108.77[a]	26.63±9.28	24.46±7.18[a]
4000IU	试验 2 组	15	247.63±104.66	288.11±144.11[b]	29.90±6.60	31.47±11.66[b]
	对照 2 组	14	325.01±135.31	292.09±133.17[b]	31.15±9.25	29.30±8.32[b]

注：[a]表示试验 1 组与对照 1 组比较，P>0.05；[b]表示试验 2 组与对照 2 组比较，P>0.05；SF=血清铁蛋白，TSAT=转铁蛋白饱和度

3 讨论

rHuEPO是治疗肾性贫血的有效药物，在CKD患者中广泛使用。我们分别对6000IU剂量的试验组与对照组、4000IU剂量的试验组与对照组的Hb均值进行了比较，结果发现在临床维持Hb水平稳定及达标率方面，试验组不劣于对照组。肾性贫血的患者会出现血液红细胞及网织红细胞参数的变化，患者接受rHuEPO治疗时，血液红细胞及网织红细胞参数可作为接受rHuEPO治疗评价的敏感指标[7-9]。研究结果发现试验组与对照组在治疗终点12周时，红细胞计数、红细胞压积、网织红细胞百分比、网织红细胞绝对值、铁蛋白、转铁蛋白饱和度均值比较无显著差异。

rHuEPO疗效确切，但是存在的不良反应也不容小觑。相关研究报道，使用rHuEPO可能会出现高血压恶化、高钾血症、血栓栓塞等不良反应[10]。部分患者可能出现AST、ALT异常。如何寻找到rHuEPO最合适的给药途径和注射频率，并将成本和副作用发生率降至最低，是目前值得探讨的。高血压是公认的与rHuEPO治疗相关最常见和最令人担忧的不良反应之一，在接受rHuEPO治疗的患者中，估计有四分之一的患者会出现新发高血压或血压恶化[11]。一项小样本研究发现注射rHuEPO会升高血液透析患者的收缩压、舒张压和平均动脉压[12]。rHuEPO引起高血压的机制一方面可能与血液黏度的增加及红细胞压积的增加有关，另一方面可能与rHuEPO

引起的血管阻力升高有关[13, 14]。有研究观察到红细胞压积从25%上升到32%时，全血粘度显著提高[15]。

rHuEPO 每周单次给药疗效不差于每周分次给药的情况下，我们需要考虑的是 rHuEPO 每周分次给药增加了单次给药剂量，是否会增加患者血压升高的发生率。目前存在的证据表明，rHuEPO 诱发高血压的潜在机制与可能与高促红素剂量有关[16, 17]。有研究建议应采用尽可能低的有效 rHuEPO 剂量来纠正贫血。在患者对低剂量 rHuEPO 治疗没有充分反应，不得不使用越来越高剂量的 rHuEPO 时，需要特别注意血压变化情况[18]。对维持性血液透析伴高血压患者进行高剂量 rHuEPO 治疗时，血压波动幅度较大，尤其对于 HCT 增幅≥4%的患者血压波动幅度更大[19]。但同时也有研究发现，rHuEPO 的使用是预测透析前高血压和血压控制不良的独立因素，而与其剂量不相关，rHuEPO 用于血压控制良好的维持性血液透析合并高血压患者安全性可靠，对患者动脉血压的影响较小[20, 21]。本研究通过重复测量方差分析方法进行统计，结果显示随着时间的延长，试验组与对照组的动脉血压变化趋势一致。治疗 4、8、12 周后，两组患者的收缩压、舒张压、平均动脉压比较无统计学意义($P>0.05$)。中等剂量 rHuEPO 每周单次与分次给药对维持性血液透析患者动脉血压的影响没有显著差异，在周剂量相同的条件下，增加单次给药剂量不会使患者动脉血压升高，并且不受时间因素的影响。

高钾血症是 rHuEPO 最危险的副作用，虽然发生率并不高，却是致命性的。血钾的升高与贫血纠正后患者的胃肠道黏膜缺血、缺氧得到改善，食欲增加后摄入较多高钾食物有关。另一个原因是随着红细胞的增多，释放的钾离子也增加。而随着红细胞压积增加，透析对于钾离子的清除率下降，高钾血症的发生率也增加[22]。本研究中患者治疗 4、8、12 周后，试验组与对照组的透前血钾比较无显著差异($P>0.05$)，并且变化趋势一致。随着治疗时间的延长，两组对透前血钾的影响无显著差异。中等剂量 rHuEPO 每周单次给药不会随着时间的延长而升高血液透析患者血钾水平。经过 12 周的随访，各组患者 ALT、AST 均保持在正常范围内。中等剂量促红素每周单次给药对肝功能无明显影响。此外，随访过程中各组患者均未出现血栓栓塞、心脑血管事件及与 rHuEPO 相关的胃肠道反应。

有研究表明大剂量 rHuEPO 治疗血液透析肾性贫血患者，不良反应少，安全性较高，整体效果显著[23]。这与我们对中剂量 rHuEPO 单次给药的研究结果一致。中剂量 rHuEPO 单次给药治疗维持性血液透析患者肾性贫血耐受性良好，对动脉血压、血钾水平、肝功能、血栓栓塞等均无显著影响。本研究为临床中大部分血液透析患者 rHuEPO 的使用提供了依据。两者不良反应

发生率无显著差异，中等剂量 rHuEPO 每周单次给药安全性良好，并且与分次给药疗效相近，具有增加患者依从性，提高患者生活质量，减少注射频次，减少医疗费用，减少医疗垃圾等优势，值得临床推广使用。

作者贡献：吴秀玲、李建军进行研究的构思与设计，统计学处理，结果的分析与解释，撰写论文，论文的修订；李建军负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理；喻影、邢容、王璐、王雪冬进行数据收集；吴秀玲、喻影、邢容、王璐、滕福斌进行数据整理。

本文无利益冲突。

参考文献

1. CODY J, DALY C, CAMPBELL M, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, (3):CD003266. DOI： 10.1002/14651858.CD003266.pub2.
2. CODY J D, HODSON E M. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2016(1):CD003266. DOI： 10.1002/14651858.CD003266.pub3.
3. FOLEY R N, CURTIS B M, PARFREY P S. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(4):726-733. DOI： 10.2215/CJN.04950908.
4. 邱泱, 江辉, 詹月妹. 大剂量低频率使用重组人促红细胞生成素临床观察研究[J]. 中国农村卫生, 2015, (24):15. YANG Q, HUI J, YUEMEI Z. Clinical observation of recombinant human erythropoietin in high dose and low frequency[J]. China rural health, 2015, (24):15.
5. 向允禧, 蒋琼, 钟爱民, 等. 大剂量低频率使用重组人促红细胞生成素临床对照研究[J]. 江西医药, 2011, 46(05):399-401. DOI： 10.3969/j.issn.1006-2238.2011.05.003.YUNXI X, QIONG J, AIMIN Z, et al. The clinical comparative study on use of high-dosage and low-frequency recombinant human erythroietin[J]. Jiangxi Medical Journal, 2011, 46(05):399-401. DOI： 10.3969/j.issn.1006-2238.2011.05.003.
6. LOCATELLI F, BALDAMUS C, VILLA G, et al. A rationale for an individualized administration frequency of epoetin beta: a pharmacological perspective[J]. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17 Suppl 6:13-16. DOI： 10.1093/ndt/17.suppl_6.13.
7. 魏国奇. 肾性贫血患者血液红细胞和网织红细胞参数的临床价值[J]. 中国医药指南, 2020, 18(28):89-90. GUOQI W. Clinical Value of Parameters of Erythrocyte and Reticulocyte in Patients with Renal Anemia[J]. Guide of China Medicine, 2020, 18(28):89-90.
8. 徐茂茂, 汪秀英. 肾性贫血患者血液红细胞及网织红细胞参数临床检验探析[J]. 临床输血与检验, 2017, 19(05):451-454. DOI： 10.3969/j.issn.1671-2587.2017.05.012.MAO-MAO X, XIU-YING W. A Clinical Analysis of the Parameters of Erythocytes and Reticulocyte in Patients with Renal Anemia[J]. Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medici, 2017, 19(05):451-454. DOI： 10.3969/j.issn.1671-2587.2017.05.012.
9. 曹杰贤, 孔晋星, 唐亚娟, 等. 红细胞生成素治疗肾性贫血中的网织红细胞相关参数[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, (05):264. DOI： 10.3760/j.issn:1001-7097.2005.05.018.JIE-XIAN C, JIN-XING K, YA-JUAN T, et al. Reticulocyte related parameters in erythropoietin treatment of renal anemia[J]. Chin J Neahrol, 2005, (05):264. DOI： 10.3760/j.issn:1001-7097.2005.05.018.
10. 王亚平. 肾性贫血规范化治疗的新策略[J]. 中国血液净化, 2012, 11(09):472-475. DOI： 10.3969/j.issn.1671-4091.2012.09.003.YAPING W. A new strategy for standardized treatment of renal anemia[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2012, 11(09):472-475. DOI： 10.3969/j.issn.1671-4091.2012.09.003.
11. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(1 Suppl 1):S182-238. DOI： 10.1016/s0272-6386(01)70008-x.

12. NOSHAD H. Blood pressure increase after erythropoietin injection in hemodialysis and predialysis patients[J]. Iran J Kidney Dis, 2013, 7(3):220-225.
13. AGARWAL R. Mechanisms and mediators of hypertension induced by erythropoietin and related molecules[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(10):1690-1698. DOI: 10.1093/ndt/gfx324.
14. VAZIRI N D, ZHOU X J, NAQVI F, et al. Role of nitric oxide resistance in erythropoietin-induced hypertension in rats with chronic renal failure[J]. Am J Physiol, 1996, 271(1 Pt 1):E113-122. DOI: 10.1152/ajpendo.1996.271.1.E113.
15. KAUPKE C J, KIM S, VAZIRI N D. Effect of erythrocyte mass on arterial blood pressure in dialysis patients receiving maintenance erythropoietin therapy[J]. J Am Soc Nephrol, 1994, 4(11):1874-1878. DOI: 10.1681/ASN.V4111874.
16. SCHMID H, SCHIFFL H, LEDERER S R. Erythropoiesis-stimulating agents, hypertension and left ventricular hypertrophy in the chronic kidney disease patient[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20(5):465-470. DOI : 10.1097/MNH.0b013e3283497057.
17. 张永慧. 探讨促红素对维持性血透伴高血压患者动脉血压影响的药学效果[J]. 系统医学, 2016, 1(8):143-145. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2016.08.143.YONG-HUI Z. To Investigate the Effect of Erythropoietin on Arterial Blood Pressure in Hypertensive Patients with Maintenance Hemodialysis[J]. Systems Medicine, 2016, 1(8):143-145. DOI : 10.19368/j.cnki.2096-1782.2016.08.143.
18. AGARWAL R. Overcoming barriers that inhibit proper treatment of anemia[J]. Kidney Int Suppl, 2006, (101):S9-12. DOI: 10.1038/sj.ki.5000403.
19. 吕庆芳, 郑君安, 武磊. 高剂量促红素治疗维持性血液透析伴高血压的药学分析[J]. 中外医学研究, 2020, 18(1):17-19. DOI : 10.14033/j.cnki.cfmr.2020.01.008.QINGFANG L, JUN'AN Z, LEI W U. Pharmacologic Analysis of High-dose Erythropoietin in the Treatment of Maintenance Hemodialysis with Hypertension[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2020, 18(1):17-19. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2020.01.008.
20. 周娜, 谢玲. 促红素对维持性血透伴高血压患者动脉血压的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(35):74-75. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.35.046.NA Z, LING X. Effect of erythropoietin on arterial blood pressure in maintenance hemodialysis patients with hypertension[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2017, 10(35):74-75. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2017.35.046.
21. DEL VECCHIO L, LUSENTI T, DEL ROSSO G, et al. Prevalence of hypertension in a large cohort of Italian hemodialysis patients: results of a cross-sectional study[J]. J Nephrol, 2013, 26(4):745-754. DOI: 10.5301/jn.5000202.
22. SCHAEFER R M, SCHAEFER L. Treatment with erythropoietin and loss of dialyser clearance[J]. Nephrol Dial Transplant, 1996, 11 Suppl 2:81-82. DOI: 10.1093/ndt/11.supp2.81.
23. 郭友志. 大剂量促红细胞生成素对血液透析患者肾性贫血的治疗效果及对血清铁蛋白 叶酸水平的影响[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(10):1668-1670. DOI : 10.3969/j.issn.0253-9926.2021.10.030.YOUZHI G. Therapeutic effect of high-dose erythropoietin on renal anemia in hemodialysis patients and its effect on serum ferritin and folic acid levels[J]. Shanxi Medical Journal, 2021, 50(10):1668-1670. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2021.10.030.